

**Original Article / Orijinal Araştırma**

**Çocuklarda Gastroözofagiyal Reflü Hastalığı**

**Gastroesophageal Reflux Diseasein Children**

Ceyda Tuna Kırsacıoğlu<sup>1</sup>, Tülin Köksal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>T.C.S.B. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Ankara E.A.H. Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bölümü. Ankara- Türkiye

<sup>2</sup>T.C.S.B. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Ankara E.A.H. Pediatri Ankara Türkiye

**Corresponding Author:**

Dr.Ceyda Tuna Kırsacıoğlu

**Address:** T.C.S.B. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Ankara E.A.H. Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bölümü. Ankara- Türkiye

**E-mail:**

ceytun@yahoo.com

**Başvuru Tarihi/Received :**

31-07-2014

**Kabul Tarihi/Accepted:**

28-08-2014

**ÖZET**

Gastroözofagiyal reflü hastalığı (GÖRH), mide içeriğinin özofagusa istemsiz geçişi sonucu oluşan belirti ve bulgularla karakterize klinik bir durum olarak tanımlanır. Multifaktöryel bir bozukluktur. Hastalar gastrointestinal ya da solunum sistemi gibi gastrointestinal olmayan bulgularla başvurabilirler. Tanı ve tedavi yaklaşımları halen tartışmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Gastroözofagiyal reflü hastalığı, çocukluk çağı, tedavi.

**ABSTRACT**

Gastroesophageal reflux disease is defined as a clinical condition characterized by symptoms and findings which is caused as a result of involuntary passage of the gastric contents into the esophagus. It is a multifactorial disorder. Patients can admit with symptoms of gastrointestinal or extra gastrointestinal system, like respiratory system. Diagnosis and treatment approaches are still controversial.

**Key words:** Gastroesophageal reflux disease, childhood, treatment.

## GİRİŞ

Rejürjitasyon mide içeriğinin orofarenkse geçmesi, kusma mide içeriğinin ağızdan çıkmasıdır. Gastroözofagiya reflü (GÖR) mide içeriğinin rejürjitasyon ya da kusmadan bağımsız olarak özofagusu kaçıdır. Gastroözofagiya reflü normal fizyolojik bir olay olup, sağlıklı bebek, çocuk ve erişkinlerde gün içinde birkaç kez görülebilir. Sağlıklı kişilerde 3 dk. dan kısa sürer, postprandiya dönemde olur, belirtisizdir ya da çok hafif belirtiler görülebilir. Gastroözofagiya reflüye bağı klinik belirti ve bulgular geliştiğinde gastroözofagiya reflü hastalığı (GÖRH) olarak adlandırılır. Çocuklarda gastrointestinal ya da solunum sistemine ait belirti ve bulgular ile ortaya çıkabilir (1-4).

## EPİDEMİYOLOJİ

Farklı çalışmalarda sağlıklı bebeklerde rejürjitasyon sıklığı, 0-3 ay arası %50, 4. ayda %23-67, 10-12 ayda <%5 olarak bildirilmiştir. Buna göre 18 aylıktan sonra rejürjitasyon görülmesi ya da devam etmesi patolojik bir durumu akla getirmelidir. Gastroözofagiya reflü hastalığı prevelansı yaşla ilişkili olup bölgesel olarak değişmektedir. Amerika Bileşik Devletleri'nde 10-17 yaş arası çocukların %5.8'inde haftada en az 1 kez GÖRH semptomları olduğu, İngiltere'de yılda 1000 hastada 0.84 GÖRH olup, insidansın  $\leq 1$  yaşında %12.3 olup, 12 yaşından sonra arttığı 16-17 yaşlarda sık görüldüğü bildirilmiştir. Erişkinlerde Asya ülkelerinde GÖRH semptomları <%5-8.5 iken Kuzey Amerika ve Batı Avrupa ülkelerinde %10-20'dir (1-3, 5-7).

## RİSK FAKTÖRLERİ VE PATOFİZYOLOJİ

Gastroözofagiya reflü hastalığı patogeneğinde; özofagus temizleme mekanizmaları, özofagus mukozal bariyer, reflü sıklığı, gastrik asidite, gastrik boşalma zamanı, visseral hipersensitivite, hiatal herni vb.

anatomik, çevresel, genetik, nörojenik bir çok faktör rol oynar. Ailesel yatkınlık olabilir. Monozigot ikizlerde görölme sıklığı dizigot ikizlere göre daha fazla bulunmuştur. Gastroözofagiya reflü hastalığı kızlarda daha fazla bildirilmiştir (1, 3,5,8)

Gastroözofagiya reflü, geçici alt özofagus sfinkteri gevşemeleri (GAÖSG) ile oluşan fizyolojik bir durumdur. Mideye besin girdiğinde mide içindeki küçük basınç artışlarına cevap olarak, mide mukozasındaki mekanoreseptörler aktive olur ve nitrik oksit salınımı tetiklenerek sirküler kasların gevşemesi ile fundus dilatasyonu olur. Fundusun gerilmesi ile vagosempatik refleks uyarılarak GAÖSG' i başlar. Geçici alt özofagus sfinkteri gevşemeleri sağ yan yatış, nazogastrik tüp varlığı, yemek sonrası mide distansiyonu ile tetiklenir (1,3,5,8).

Gastroözofagiya reflüye karşı 3 temel bariyer vardır; alt özofagus sfinkteri (AÖS), diafragma krusu ve His açısı. Alt özofagus sfinkteri basit bir anatomik kapak değildir, erişkinlerde 3-7 cm, bebeklerde birkaç mm. uzunluğunda ortalama 20 mmHg (10-40mmHg) gibi yüksek bir basınç alanı gösteren düz kas hücrelerinden oluşan fizyolojik bir sfinkterdir. Diafragma krusları özofagusun karın içindeki kısmında, bir şişe mantarının sıkıştırılması mekanizması ile basıncı artırır. Özofagusun karın içindeki kısmı ne kadar uzunsa etki mekanizması artarak antireflü bariyer etkisi artar. Mide büyük kurvaturu ve özofagus arasındaki açı olan His açısı da GÖR'den koruyucudur. Yenidoğanda yeterince keskin olmayan bu açı, büyüdükçe keskinleşerek GÖR'den koruyucu bir engel oluşturur.

Bazı durumlarda bu anatomik koruyucularda bozulma olabilir. Öksürük, kabızlık, tümör, konvulzyonlar, aşırı sıkı giyinme, gerinme gibi karın içi basıncı artıran nedenler mide içi basıncı da artırarak GÖRH riskini arttırabilir. Gerek işlevsel gerek de anatomik nedenlerle olan mide boşalması gecikme diğeri bir nedendir. Nöromusküler disfonksiyonu olan çocuklarda AÖS'in yetersiz işlevi görülebilir. Özofagus atrezisi ya da karın içi özofagusun kısa olması da GÖR'e yol açan

anatomik nedenlerdendir. Hiatal hernide His açısı genişlemiştir, özofagiya hiatusdan gastrointestinal organlar herniye olur, şiddetli reflü özofajitine yol açar. Skolyoz gibi deformitelerde gastroözofagiya bileşke ve özofagus anatomisi etkilenir (3,5,8).

Aşırı yemek yeme, gece geç saatlerde beslenme, gazlı içecek tüketimi, yağlı, tuzlu, baharatlı besin alımı reflüyü artırır. Ayrıca  $\beta$  adrenerjik agonistler,  $\alpha$  adrenerjik antagonistler, dopamin, kalsiyum kanal blokerleri, kafein, nikotin, nitratlar, teofilin AÖS basıncını azaltır (1,5).

Özofagus temizlenme mekanizmasının bozulması da GÖR'de rolü olan diğeri bir nedendir Yerçekimi ve özofagus peristaltizmi özofagus lümeninden içeriğinin geçişini hızlandırırken, tükürük ve özofagus sekresyonu, içerdiği bikarbonat, epidermal büyüme faktörü gibi epitel tamirine yardım eden faktörler yardımı ile asidi nötralize eder. Özofagus mukoza direnci de GÖR'den koruyucu diğeri bir durumdur. Asitle temasın arttığı durumlarda hücreler arasına giren hidrojen iyonu asidifikasyona, hücre ödemine ve ölümüne yol açabilir. Asidik reflüler (pH<4) ve sıvı reflü şiddetli GÖRH ile, asidik olmayan (pH>7), zayıf asit (4<pH<7) reflü ve safra reflüsü eroziv olmayan GÖRH ile ilişkilidir. Çocuklarda asit-safra karışık reflüsü belirgindir. Ayrıca mide boşalmasında gecikme, gastrik disritmiler de mideden özofagusa kaçışı artırır (1,5).

Yenidoğan ve prematür bebeklerde, daha fazla sıvı alımı, sık beslenme, genelde yatar pozisyonda olmaları, özofagusun kısa ve kapasitesinin düşük olması, özellikle prematürlerde emme, yutma, öğürme reflekslerinin yeterince olgunlaşmaması ve özofagus ve midenin immatür olması, özellikle kalın nazogastrik beslenme tüpünün takılması ile özofagus temizlenmesinin bozulması, kronik akciğer hastalığının olması GÖR'e yatkınlık oluşturur (1,5).

Gastroözofagiya reflü hastalığı için yüksek riskli çocuklar Tablo I'de özetlenmiştir.

**Tablo I.** Gastroözofagiya reflü hastalığı için yüksek riskli çocuklar (6,7)

Obezite
Nörolojik hastalık
Bronkopulmoner displazi, , idiyomatik intertisyel fibrozis gibi kronik akciğer hastalığı
Kistik fibrozis
Akciğer nakli öyküsü
Prematurite
Hiatus hernisi
Akalazya
Onarılmış özofagus atrezisi

## KLİNİK

Çocuklarda yaşla birlikte klinik belirtiler de değişmektedir (Tablo II).

**Tablo II.** Yaşa göre olası klinik belirtiler (1,6,7).

<2yaş	>2 yaş
Huzursuzluk	Tekrarlayan kusma
Tekrarlayan kusma	Tekrarlayan karın ağrısı
Kilo alamama/kaybı	Sternumun altında ağrı, retrosternal yanma
Besin reddi	Ağza acı su gelmesi
Kronik öksürük, hırıltı, apne,tekrarlayan akciğer enfeksiyonu gibi solunum sistemi belirtileri.	Sabah bulantısı
Uyku bozuklukları	Disfaji, odinofaji
Tortikollis (Sandifer sendromu)	Besin reddi
	Kronik öksürük, ses kısıklığı gibi üst solunum yolu belirtileri
	Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu
	Dişlerde erozyon ve enamel kaybı

Kusan çocukların etyolojisi araştırılırken bazı endişe verici belirti ve bulgular vardır (Tablo III).

**Tablo III.** Kusan çocukta endişe verici belirti ve bulgular (1,3,6,7)

Safralı kusma
Gastrointestinal kanma (hematemez, hemotekezya)
Ateş
Letarji
Karaciğer dalak büyüklüğü
Fontanel bombeliği
Makro/mikrosefali
Konvülzyon
Karın distansiyonu/gerginliği
Kesin/olası genetik/ metabolik hastalık
Altta yatan bir kronik hastalık

Apne, solunum duraklaması, ani bebek ölümü sendromunun GÖR ile ilişkisi kesin değildir (1).

Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve intertisyel akciğer hastalığı GÖR'nün komplikasyonu olabilir. Şiddetli akciğer fonksiyonunda bozulma olanlarda hasarı azaltmak için GÖR kanıtlanmasa bile antireflü cerrahi yararlı olabilir, nazojejunal tüp ile beslenme yapılabilir (1,9).

Astımda GÖR'ün etyolojik rolü kesin olmamakla birlikte, var olan astımı GÖR'ün alevlendirdiği öne sürülmüştür. Gastroözofageyal reflünün astımı tetikleemesinin olası mekanizması, gastrik içeriğin aspire edilmesi ile havayolunun direk enflamasyonu, az miktarda asitin bile alt solunum yollarına geçmesi ile vagal uyarı ile bronşiyal ve larengeal spazm ve enflamasyon gelişmesidir. Tedavi, kararı verirken empedanslı ya da tek başına pH monitorizasyonu yapılabilir, çünkü ABD de 306 çocukta yapılan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada zor kontrollü astımlı çocuklarda, lansoprolün ne semptomları ne de akciğer fonksiyonlarını düzelttiği, hatta mide içeriğinin aspirasyonuna bağlı enfeksiyon riskini artırdığı bildirilmiştir (9,10). Retrosternal yanması olan, nokturnal astımı olan ve steroid bağımlı zor kontrol edilen astım olan çocuklarda uzun dönem medikal ya da cerrahi tedaviden fayda sağlanabilir (8).

Kronik öksürük, ses kısıklığı, sinüzit, kronik otitis media, larenkste eritem, kaldırım taşı görüntüsü ve GÖRH'nin ilişkilendirildiği

vaka bildirileri vardır, ancak kontrollü çalışmalarda antisekretuar tedavini etkinliği kanıtlanamamıştır. Reflü içeriğinin hipofarenkse ulaşması ile salınan sitokinler mukozada enflamasyon, ödem, eritem ile larengeal belirtilere ve hırıltıya yol açtığı, ayrıca nazofarengeyal enflamasyonun üstteki tüpünde obstruksiyona yol açarak otit sıklığını artırdığı öne sürülmüştür (11-13).

Dental erozyonlar ile GÖRH ilişkisi kurulmuştur, ağıza ya da proksimal özofagusu asidik reflü olması ile gelişir (14).

Sandifer sendromu sık görülmeyen spesifik bir bulgudur. Spazmodik torsiyonel distoni, başın geriye doğru yaylanması ve başlıca boyun ve sırtı içeren opistotonus pozisyonudur. Antireflü tedavi ile düzelir (1,4,15).

## TANI

## ÖYKÜ

Öykü, en zararsız ve en basit tanı şeklidir. Kusan bebeklerin ve göğüsde yanması olan büyük çocukların (>8-12 y) öykü ve fizik inceleme ile GÖRH tanısı konabilir ve tedavi başlanması için öykü yeterli olabilir. Bebeklerde beslenme öyküsü, ne ile beslendiği, beslenme sıklığı, miktarı, pozisyonu, beslenme sırasındaki davranışlar (reddetme, beslenme sonrası boğulur gibi olma, öksürme, başını geriye atma) ve kusmanın sıklığı, miktarı, şekli, kan olup olmadığı, huzursuzluk sorgulanmalıdır (1,3,6,16).

## BARYUMLU GRAFİ

Farengeyal, larengeyal ya da üst özofagus fonksiyon anomalilerini belirlemede yararlıdır. Striktür gibi GÖRH'na bağlı komplikasyonları ve pilor stenoza, aralıklı volvulus ile olan malrotasyon gibi obstruksiyon yapan nedenleri, akalazya gibi motilite bozukluklarını, hiatal herni gibi anatomik bozuklukları gösterebilir. Gastroözofageyal reflü tanısında baryumlu grafi pH monitorizasyonu ile karşılaştırıldığında, çok

kısa süreli bir işlem olduğu için yanlış negatiflik oranı ve patolojik olmayan reflüleri de gösterdiğinden yanlışpozitiflik oranı yüksektir. Özgüllüğü (%21-83), duyarlılığı (%31-86), pozitif prediktif değeri (%80-82) düşüktür. Bu nedenle GÖR belirlenmesinde güvenilir bir test değildir.

### **NÜKLEER SİNTİGRAFI**

Teknesyum 99m ile işaretlenmiş sıvı, mama ya da besinin içirilmesi sonrasında özofagusa mideden geri kaçış, akciğerlere aspirasyon ve midenin boşalma hızı değerlendirilir. Ancak işlem sırasında ağlama, öksürme, sabit durmama, tetkikin kısa olması nedeni ile pH monitarizasyonu ile karşılaştırıldığında özgüllüğü (%83-100) ve duyarlılığı (%15-59) düşüktür. Ayrıca yaşa uygun normal verilerin olmaması ve standarde edilmiş bir tetkik olması da dezavantajdır. Avantajları ise işlemde verilen radyasyonun az miktarda olması, postprandiyal hem asidik hem de alkalen reflüyü göstermesidir. Gastroözofagiyaal reflü hastalığında mide boşalması gecikebileceğinden, tanı alan hastalarda mide boşalma zamanının değerlendirilmek için kullanımı önerilmektedir (1,3,6,).

### **PH MONİTÖRİZASYONU**

Burundan geçirilen bir mikroelektrod taşıyan kateter, özofagus alt ucuna (küçük çocuklarda AÖS'den 3 cm. , büyük çocuklarda 5 cm. yukarı) yerleştirilerek, özofagus içindeki her 4-8 sn.de ölçülen pH değeri, 24 saat süre ile kaydedilir. Böylece özofagusun asitle temas süresi, reflü epizodlarının süresi ve sıklığı belirlenir. Asit reflü sıklıkla 15-30sn. süreyle özofagus pH<4 olduğu süreçtir.

Özofagusun aside maruziyet süresinin (pH<4 olan süre), 24 saatlik toplam süreye oranına reflü indeksi denir. Gastroözofagiyaal reflünün en geçerli ölçümüdür. Normalde bebeklerde (0-11 ay) en fazla %11.7, çocuklarda (1-9yaş) %5.4, erişkinlerde %6 olarak

bulunmuştur. Farklı çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde reflü indeksinin bebeklerde >%10, çocuklarda >%5 olması durumunda GÖRH düşünülmesi önerilmiştir.

İşlem sırasında alınan besinler, pozisyon, aktivite, kullanılan proplar, probun yerleşim yeri, kayıt cihazı sonuçları etkileyebilir. Ayrıca pahalıdır, invazivdir ve özellikle bebeklerde olan postprandiyal asidik olmayan reflüleri saptayamayabilir.

Ancak asit reflü tanısında güvenilir bir yöntemdir, klinik belirtiler ile GÖR ilişkisini gösterir ve tedaviye yeterli yanıt vermeyenlerde tedavinin tekrar düzenlenmesi konusunda yol göstericidir. Ayrıca öksürük, göğüs ağrısı gibi belirtilerin, asit reflü epizodu ile ilişkisini saptamada, GÖR'ün hırıltı ya da solunum sistemi belirtilerini artırıp artırmadığını belirlemede yardımcıdır.

İşlem öncesinde en az 2 gün prokinetikler, 3 gün öncesinde H2 reseptör blokerleri (H2RA) ve 5-7 gün öncesinde propton pompa inhibitörleri (PPI) kesilmelidir.

İşlem sırasında aşırı soğuk ya da sıcak içecekler, asitli ya da gazlı içecekler tüketilmemelidir. Emzik kullanımı salya akımını ve özofagusun kontraksiyonlarını artırır. Ayrıca sakız çiğneme de tükürük üretimini artırarak larenks ve özofagusda asit nötralizasyonunu sağlayabilir (1,3,6,16,17).

### **EMPEDANS**

Ph monitorizasyonunu tamamlayıcı bir metoddur. Çoklu kanallı lümen içi empedans ölçümü, özofagusa yerleştirilen kateter üzerindeki 2 elektrod arasında hareket eden sıvı, yarı katı ya da gaz geçişinin oluşturduğu elektriksel dirençteki (empedans) değişiklikleri ölçer.

Sürekli tüple beslenen hastaların değerlendirilmesinde uygundur. Çok az miktardaki reflüyü gösterebilir. Gaz reflüsünü gösterir. İleri akım ile geri akımı ayırabilir. Sıvının iletkenliği fazla, havanın iletkenliği düşüktür, empedans elektriksel iletkenlikle ters orantılıdır. İki ya da daha fazla distal kanal

arasında intraluminal empedansın bazal değerlere göre  $\leq$  %50 olan retrograd olarak ilerleyici düşmesi bir reflü epizodu olarak tanımlanır.

Asidik, zayıf asidik ya da asidik olmayan GÖR saptanabilir. Asidik olmayan GÖR sıklıkla beslenme sırasında ya da sonrasındaki 1 saat içinde görülür. Küçük bebeklerde daha fazladır, 2-3. aylarda GÖR epizotlarının %54'ü, 8-11. aylarda %45'i asidik değildir. Bu nedenle de pH monitarizasyonundan daha üstündür.

Yapılan çalışmalarda sadece preterm mama ya da standart mama ile beslenen bebeklerde gastrik pH<4 olduğu sürenin sırasıyla %8.2 ve %4 olduğu, yani gastrik pH>4 olan sürenin daha uzun olduğu ve bu süreçte olan GÖR'ü pH problemlerinin saptayamadığı bildirilmiştir. Özellikle respiratuvar belirtilere yol açan GÖR'ün %45-78'inin asidik olmayan reflü olduğu gösterilmiştir.

Gastroözofagiyal reflünün, özofagusun hangi kısmına kadar ilerlediğini gösterebilir. Ayrıca antiasit tedavi alırken GÖR- klinik belirti ilişkisini gösterebilir.

Ancak maliyeti yüksek olup kullanımı sınırlıdır, verilerin yorumlanması konusunda kanıta dayalı veriler henüz yoktur (1,6, 18-21).

Endoskopi ve biyopsi

Özofagus mukozasının görülmesi, hem de biyopsi alınarak histopatolojik olarak değerlendirilebilmesi açısından son derece değerlidir. Özofajitin varlığı, şiddeti (erozyon, ülser, eksuda,striktür, Barret özofajiti) hiatal herni görülebilir, ancak endoskopik görünüm normal de olabilir. Normal endoskopik görünüme rağmen histopatolojik olarak özofajit olabilir. Bunun aksine endoskopik bulgu olmasına rağmen histopatoloji normal olabilir. Bu nedenle endoskopi yapılan tüm hastalardan biyopsi alınması önerilmektedir. Ancak histopatoloji, eroziv olmayan GÖR için duyarlı ve özgül değildir (1,3,5,6,8).

Diğer yöntemler

- Özofagus manometrisi
- Özofagusda bilirubin aranması
- Yüzeyel elektrogastrografi
- Respiratuvar yöntemler

- Bronkoskopi ve brokoalveoler lavaj
  - Nazofarengeyal endoskop
- Anketler
  - Ampirik tedavi

Erişkinlerde öksürük, retrosternal yanma, kalp ile ilişkisiz göğüs ağrısı, dispepsi yakınmaları olanlarda sıklıkla kullanılsa da çocuklarda bir semptom varlığında kullanımı yaygın değildir.

## TEDAVİ

### 1. Yaşam şeklinde ve beslenmede değişiklikler

Bebeklerde beslenme şekli ve pozisyon;

Asidik reflüsü olan hafif semptomatik bebeklerde, az ve sık beslenmenin, GÖR'yi azalttığı, ancak alkali reflülerde yararlı olmadığı gösterilmiştir (16). Bir çalışmada miktar olarak yüksek hacimli beslenen bebeklerin GAÖSG'de artış olduğu ve rejurjitasyona yol açtığı gösterilmiştir (22). Düşük akım hızı ile beslenmenin GÖR'yi azalttığı, tüple beslenmede bolus ya da sürekli beslenme şekillerinin birbiri ile değiştirilmesinin (yani bolus beslenmenin sürekli beslenmeye geçilmesi, ya da tam tersi) semptomatik yenidoğanlarda etkili bir yaklaşım olduğu, nazogastrik varlığının ve bolus beslenmenin AÖS sıklığını bozduğu ve GÖR'e yatkınlık oluşturduğu bildirilmiştir (23).

Anne sütü ya da mamanın GÖR tedavisindeki yeri açık değildir. Mama alanlarda sadece uyku süresince GÖR epizotlarının sayısının ve özofagus asit temasının arttığı bildirilmiştir. Gastroözofagiyal reflü hastalığı olan bebeklerin bir kısmında inek sütü alerjisi olabilir ve gastrik disritmi, gecikmiş mide boşalması görülebilir. İnek sütünün beslenmeden çıkarılması ile, ilk 24 saatte kusma azalabilir. Bu nedenle bazı uzmanlar, kusması olan bebeklerin 1-2 hafta süre ile hipoalerjenik ya da amino asit bazlı mama ile beslenerek gözlenmesi önerilmektedir (1,23).

Kıvam artırıcılar, anne sütü ya da mamaya eklenen ajanlar ya da antireflü mamaların içinde olmak üzere farklı şekillerde semptomatik GÖR olan bebeklerde kullanılmaktadır. Bu ajanlar

kusmayı ve rejürjitasyona bağılı belirtileri azaltır, kilo alımını artırır, ancak reflü indeksi üzerine etkisi yoktur. Pirinç, pirinç nişastası, mısır nişastası, keçiyoynuzu, patetes nişastası içeren farklı ajanlar kıvam artırıcı olarak tüm dünyada kullanılmaktadır (1,3,23)

Yüzüstü yatış, sırtüstü yatışla karşılaştırıldığında pH monitarizasyonu ile daha az sayıda GÖR gösterilmiştir. Bir çalışmada yüzüstü uyuyanların RI %8 iken, sırt üstü uyuyanların %24'dür. Ayrıca yüzüstü 30 derece ile yatanlarda, yüzüstü düz yatanlara göre daha az reflü saptanmıştır, sol yan pozisyonda AÖSGG'nin belirgin azaldığı görülmüştür. Bazı çalışmalarda sol yan pozisyon, yüzüstüne benzer bulunmuştur (1,15). Prematür bebeklerde yapılan bir çalışmada sol yan pozisyonun özellikle beslenme sonrası 1.5 saatte görülen asidik GÖR'ü azaltmada, yüzüstü pozisyonun da beslenme sonrası geç dönemde görülen asit GÖR'ü azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (23). Ancak yüzüstü pozisyon ani bebek ölümü sendromuna yol açması nedeni ile, sadece GÖR komplikasyonuna bağılı ölüm riski olanlarda, son derece dikkatli olunmak koşulu ile yakın gözetim altındayken tercih edilebilir.

Zhao ve ark (25), yaptığı bir çalışmada, emzik kullanımının mide boşalımını hızlandırdığı, reflüyü azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca yutkunmanın özofagiyal klirensi artırdığı düşünülmektedir (23).

Büyük çocuklarda beslenme değişikliği ve pozisyon;

Kafein, çikolata gibi kakaolu besinlerin, baharatlı, yağlı gıdaların, asitli ve gazlı içeceklerin, alkol kullanımının, sigaranın reflüyü artırdığı gösterilmiştir. Kilo verme, sigarayı bırakma sol yana yatma, yatmadan önce en az 1 saat önce yemek yemiş olmak, düşük karbonhidratlı yemek yemek ve yatak başını kaldırarak uyuma önerilmektedir. Yemeklerden sonra sakız çiğnemenin reflüyü azalttığı bildirilmiştir (1,3,5,6,26).

## 2. Farmakolojik tedavi

Çocuklarda başlıca mide asidini tamponlayıcı ajanlar, mukozaya yüzey bariyerleri ve gastrik sekresyonu önleyici ajanlar kullanılmaktadır. Prokinetik ajanlar daha düşük oranda tercih edilmektedir.

Amaç, özofagus ya da solunum yoluna asit reflü miktarının azaltılması ile semptomların azaltılarak iyileşmenin sağlanmasıdır. Asit baskılayıcı ajanlar, gastrik asit sekresyonunda ve özofagus asit temasında ve nötralizasyonu sağlar. Prokinetik ajanların etkisi, özofagus kontraktilesinin ve AÖS basıncının artması, alt özofagus sfinkteri geçici gevşemelerinin sıklığının azaltılması, mide boşalmasının hızlanması ile olabilir. Çocuklarda kullanılan ajanlar ve dozları Tablo 4'de verilmiştir (1,3,5,6,26).

## HİSTAMİN 2 RESEPTÖRANTAGONİSTLERİ (H<sub>2</sub>RA) 2

Mide pariyetal hücreleri üzerindeki histamin 2 reseptörlerini inhibe ederek asit sekresyonunu azaltırlar. Bebeklerde ranitidin 4 mg/kg/gün 2 dozda verilmesi ile mide pH<4 olduğu sürenin %44 azaldığı, 6 mg/kg/gün verildiğinde ise %90 azaldığı bildirilmiştir.

Ranitidinin pik plazma konsantrasyonuna 2.5 saatte ulaşılır. Gastrik pH 30 dk. içinde artmaya başlar ve 6 saatte etkisi sonlanır. İntravenöz kullanımda 6 hafta sonrası taşiflaksi geliştiği gösterilmiştir, bu nedenle uzun süre kullanılamamaktadır. Açlıkta bazal asit salınımını ve gece asit artışını kontrol eder. Postprandiyal asit baskılayıcı etkisi yoktur. Proton pompa inhibitörlerine (PPI) göre, hem semptomların gerilemesi, hem de özofajitin iyileşmesi açısından daha zayıftırlar, ancak çocuklarda GÖRH belirtilerinde kullanılmaktadır. İrritabilite, başı vurma, baş ağrısı, somnolans gibi yan etkileri görülebilir (1,5-7).

## PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ

Proton pompa inhibitörleri pariyetal hücre asit sekresyonunun son ortak yolundaki Na-K-ATPaz'ın selektif ve geri dönüşsüz blokajı ile, asit sekresyonunu inhibe ederler. İntragastrik pH'yı  $\leq 4$ 'de uzun süre (12-17 saat) korur. Histamin 2 reseptör antagonistlerine göre daha hızlı ve daha fazla iyileşme sağlarlar, ancak H<sub>2</sub>RA'nın aksine etkileri kronik kullanımda azalmaz. Potent asit sekresyon baskılayıcı etkileri ile 24 saatlik intragastrik volüm azaltır, gastrik boşalma artar ve volüm reflüsünde azalmaya yol açar.

Günde tek doz kahvaltıdan 15-30 dk. önce alınır, mide boşken etkisi artar ve yemekle azalır. Asit labil oldukları için enterik kaplı ve genellikle geç salınımlıdır. Maksimal asit baskılayıcı etkileri 4 günde olabilir.

Çocuklarda Kuzey Amerika'da omeprozol, lansoprozol, esomeprozol, Avrupa'da omeprozol, esomeprozol kullanımı onay almıştır, 1 yaşından küçüklerde hiçbirinin kullanımı onaylanmamıştır.

Çalışmalarda GÖRH'a bağlı olduğu düşünülen ancak kanıtlanmamış olgularda PPI'ların yararlı olmadığı gösterilmiştir. Eroziv özofajitte 12 hafta ve daha uzun süreli kullanımda %95 iyileşme elde edilmiştir.

Proton pompa inhibitörlerine bağlı görülen başlıca yan etkiler başlıca 4 kategoride ele alınmıştır (1, 5,-7, 26-27).

- İdeosenkratik reaksiyonlar (%1-9)  
Baş ağrısı, karın ağrısı, kabızlık, ishal, bulantı, sersemlik hissi, döküntü.
- İlaç-ilaç etkileşimleri Ampisilin, siyanokobalamin, demir, digoksin, ketakanazol düzeylerini düşürebilir.
- İlaç ilişkili hipergastrinemi, fundik gland polipleri, pariyetal hücre hiperplazisi, enterokromafin hücre hiperplazisi.
- İlaç ilişkili hipoklorhidri ile pnömoni, gastroenterit, kandida enfeksiyonu, prematürlerde nekrozitan enterokolit riskinde artma.

## PROKİNETİK AJANLAR

Metokloropramid kolinomimetik ve serotonerjik etkili olup, 1ay-2 yaş arasındaki çocuklarda reflü indeksini ve günlük GÖR belirtilerini azaltır, ancak letarji, irritabilite, jinekomasti, tardiv diskinezi gibi yan etkileri nedeni ile çocuklarda kullanımı tercih edilmemektedir.

Domperidon antidopaminerjik (D2 reseptör antagonisti) ajanlardır, mide boşalmasını ve motiliteyi hızlandırır, post prandiyal reflü süresini ve sayısını azaltır, antiemetiktir. Ancak kesin etkinliği randomize kontrollü çalışmalarla gösterilememiştir. Santral sinir sistemi ile ilişkili ekstrapiramidal yan etkileri vardır (28).

Betanekekol direk kolinerjik bir ajan olup etkinliği belirsizdir. Eritromisin dopamin reseptör antagonistidir, gastrik boşalmayı artırır ancak etkinliği GÖR ve GÖRH'de değerlendirilmemiştir.

Baklofen 8-aminobutirik asit reseptör agonistidir. Hem asit hem de asit olmayan reflüyü sağlıklı erişkin ve GÖRH olan erişkinlerde azaltmıştır. Çocuklarda verildikten sonra 2 saat içinde alt özofagus geçici sfinkter gevşemesi sıklığını azalttığı ve mide boşaltmasını hızlandırdığı gözlenmiştir. Ancak dispepsi, sersemlik, halsizlik, nöbet eşliğinde düşme gibi yan etkileri de bildirilmiştir.

Sisaprid myenterik pleksusda sinapslarda asetilkolin salınımını artırır ve serotonerjik bir ajan olup salya salınımı artar, mide boşalması artar, özofagus ve barsak peristaltizmini düzenler. Ancak uzun QTc'ye bağlı ani ölüm riskine yol açtığı için kullanılmamaktadır.

## DİĞER AJANLAR

Antiasitler gastrik içeriği doğrudan tamponlar, retrosternal yanmayı ve özofajitte iyileşmeyi sağlar, belirtilerin düzelmesi hızlıdır. Belirtilerin düzelmesi. Yüksek doz antiasitler, H<sub>2</sub>RA kadar etkili bulunmuştur.



Aliminyum içeren bileşikler osteopeni, rikets, mikrositik anemi ve nörotoksite, kalsiyum karbonat içerenlerin yüksek doz alımı süt alkali sendromu, hiperkalsemi, alkaloz ve böbrek yetmezliği olabilir. Bu nedenle bebek ve küçük çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır (1).

Sükralfat asit ortamda jel haline gelerek peptik erozyonların olduğu mukozaya bağlanır. Erişkinlerde semptomları azaltır ve iyileşmeyi hızlandırır. Bebek ve çocuklarda uzun dönem GÖRH tedavisinde etkinliği ve güvenilirliği henüz belirlenmemiştir (1).

Alijnatlar yüzey koruyucu ajanlardır. Bebeklerde ve çocuklarda GÖR tedavisinde kullanılırlar. Gastrik asit varlığında, viskoz düşük yoğunlukta bir jel olarak birikirler, bileşikteki sodyum bikarbonat karbondioksit dönüşür, jel tabakasının içinde tutulur ve gastrik içeriğin yüzeyinde bir sal gibi yüzen köpük oluşturur ve GÖR sırasında mide içeriği yerine özofagusa bu tabaka geçer. Prematür bebeklerde gastroözofagiyal reflü sayısını, proksimale uzanan asit reflü miktarını ve özofagus asit maruziyetini azalttığı gösterilmiştir. Büyük çocuklarda da GÖR sıklığını azalttığı gösterilmiştir (29).

Medikal tedavi süresi PPI ile en az 12 hafta olmalıdır. Daha sonra 2-3 ay içinde azaltılarak kesilmesi denenebilir. Ani kesildiğinde hiperasidite rebound yapabilir. Semptomlar 4 hafta içinde düzelemezse PPI dozu artırılması gerekir, PPI kesildiğinde tekrar yakınma başlarsa ilaç tekrar başlanır. 3-12 yıl süre ile uzamış PPI tedavisi güvenli olduğu gösterilmiştir (30).

### 3. Cerrahi tedavi

Antireflü cerrahi yeterli medikal tedaviye yanıt vermeyen çocuklarda, uzun süreli medikal tedavi bağımlı çocuklarda, medikal tedaviye belirgin olarak uymayanlarda, GÖRH'ye bağlı yaşamı tehdit edici komplikasyonları olanlar, hiatal herni ilişkili reflüsü olanlar, Baret özofajit ya da striktür olan çocuklar antireflü cerrahiden fayda görebilirler.

**Tablo 4.** Çocuklarda GÖRH'da verilen ajanlar, dozları ve Gıda ve İlaç Uygulama Onayı (1,5-7,26-29)

	Doz	Gıda ve İlaç Uygulama Onayı
Histamin2 reseptör blokerleri		
Ranitidin	4-10mg/kg/gün, 2-3 doza bölünerek	1ay-16 yaş
Famotidin	1mg/kg/gün,2 doza bölünerek	1-16 yaş
Nizatidin	10mg/kg/gün, 2 doza bölünerek	≥ 12yaş
Simetidin	30-40 mg/kg/gün,4 doza bölünerek	≥16 yaş
Proton pompa inhibitörleri		
Omeprozol	0.7-3.5 mg/kg/gün	2-16 yaş
Lansoprozol	0.7-3 mg/kg/gün	1-17 yaş
Esomeprozol	0.7-3.3 mg/kg/gün	1-17 yaş
Pantaprozol	40 mg/gün	Pediyatrik onayı yok
Rabeprazol	20 mg/gün	12-17 yaş
Prokinetikler		
Domperidon	0.3-0.4 mg/kg/doz, 3-4 dozda	
Metoklopramid	0.5-0.1 mg/kg/doz, 4 dozda	
Eritromisin	3-5 mg/kg/doz3-4 dozda	
Baklofen		
Yüzey ajanları ve antiasitler		
Sükralfat	40-80 mg/kg/gün, 3 dozda	
Sodyum Alijnat	0.2-0.5 ml/kg/doz	
Antiasitler	1 ml/kg/doz	

Astım ya da rekürren aspirasyonlara bağlı solunum yolu problemlerinde medikal tedaviye yanıt alınmayan çocuklar da fayda görebilir.

Antireflü cerrahi, en sık açık ya da laparoskopik Nissen fundiplikasyonu (total sarma) olmak üzere, Thal (parsiyel anterior

sarma), Toupet (parsiyel posterior sarma) olarak yapılmaktadır.

Postoperatif komplikasyonlar kanama, enfeksiyon, yapışıklık ve relapsdır. Gaz, disfaji, vagal sinir paralizisi de olası komplikasyonlardır (1,3, 5-8,18).

## KAYNAKLAR

1. Vandenplas Y, Rudolph CD, Lorenzo CD, Hassall E, Liptak G et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (NASPGHAN) and European Society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Hepatol* 2009; 49: 498-547.
2. Vakil N. Disease definition, clinical manifestations, epidemiology and natural history of GERD. *Best Practice Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 759-64.
3. Oranstein SR, Khan S. Gastroesophageal reflux. Walker WA, Kleinman RE, Sherman PM, Scneider BL, Sandersen IR editors. *Pediatric gastrointestinal Disease Pathophysiology, Diagnosis Management*. 4<sup>th</sup> ed. Ontario, BC Decker Inc, 2004: 384-99.
4. Sherman P, Hassall E, Fagundes Neto U et al. Global evidence based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol* 2009; 04:1278-95.
5. Park KY, Chang SH. Gastro-Esophageal reflux disease in healthy older children and adolescents. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2012; 15: 220-8.
6. Lightdale JR, Gremse DA. Gastroesophageal reflux: Management guidance for the pediatrician. *Pediatrics*; 2013; 131: e 1684-95.
7. Condino AA, Sondheimer J, Pan Z, ve ark. Evaluation of gastroesophageal reflux in pediatric patients with asthma using impedance-pH monitoring. *J Pediatr* 2006;149:216-9.
8. Poddar U. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease (GERD): Indian Perspective. *Indian Pediatr* 2013; 16: 119-126.
9. Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, Blake K, Brown ED, ve ark.. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma. *JAMA*.2012;307:373-81.
10. Wales PW, Diamond IR, Dutta S, ve ark. Fundoplication and gastrostomy versus image-guided gastrojejunal tube for enteral feeding in neurologically impaired children with gastroesophageal reflux. *J Pediatr Surg* 2002;37:407-12.
11. Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, ve ark. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2646-54.
12. Williams RB, Szczesniak MM, Maclean JC, et al. Predictors of outcome in an open label, therapeutic trial of high-dose omeprazole in laryngitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:777-85.
13. El-Serag HB, Gilger M, Kuebel M, et al. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology* 2001;121:1294-9.
14. Picos A, Chisnoiu A, Dumitrascu D. Dental erosion in patients with gastroesophageal reflux disease. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22: 303-7.
15. Cerimagic D, Ivkic G, Bilic E. Neuroanatomical basis of Sandifer's syndrome: a new vagal reflex? *Med Hypotheses* 2008;70: 957-61.
16. Omari TI, Barnett CP, Benninga MA, ve ark. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in preterm and term infants with reflux disease. *Gut*. 2002;51:475-9.
17. Hegar B, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux: natural evolution, diagnostic approach and treatment. *Turkish J Pediatr*. 2013; 55: 1-7.
18. Liu XL, Wong KKY. Gastroesophageal reflux disease in children. *Hong Kong Med J* 2012; 18: 421-8.
19. Mousen HH, Rosen R, Woodley FW, Orsi M, Armas D et al. Esophageal impedance monitoring for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Hepatol Nutr* 2011; 52: 129-139.
20. Loots CM, Benninga MA, Davidson GP, Omari T. Addition of pH impedance monitoring to standard pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in infants and children with gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2009; 154: 248-52.
21. Van Wijk MP, Benninga MA, Omari, TI. Role of multichannel intraluminal impedance technique in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 48: 2-12.
22. Khoshoo V, Ross G, Brown S, ve ark. Smaller volume, thickened formulas in the management of gastroesophageal reflux in thriving infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:554-6.
23. Corvaglia L, Martini S, Aceti A, Arcuri S, Rossini R, Faldella G. Nonpharmacological management of gastroesophageal reflux in preterm infants. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 141267.
24. Corvaglia L, Rotatori R, Ferlini M, Aceti A, Ancora G, Faldella G. The effect of body positioning on gastroesophageal reflux in premature infants: evaluation by combined impedance and pH monitoring. *J Pediatr*. 2007;151(6):591-596.
25. Zhao C-X, Yue X-H, Lu H, Xue X-D. Effects of nonnutritive sucking on gastric emptying and gastroesophageal reflux in premature infants. *Chinese J Pediatr*.2004;42(10):772-776
26. Guimaraes EV, Marguet C, Camargos PAM. Treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2006; 82: s133-45.
27. Vander Pol R, Smits MJ, Van Wijk M, Omari T, Tabbers MM, Benninga MA. Efficacy of proton pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: A systematic Review. *Pediatrics* 2011; 127: 925-35.
28. Pritchard DS, Baber N, Stephenson BT. Should domperidon be used for the treatment of gastroesophageal reflux in children? Systemic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 725-9.
29. Corvaglia L, Aceti A, Mariani E, De Giorgi M, Capretti MG, Faldella G. The efficacy of sodium alginate (Gaviscon) for the treatment of gastro-oesophageal reflux in preterm infants. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 33:466-70.
30. Illueca M, Wernersson B, Henderson C, Lundborg P. Maintenance treatment with proton pump inhibitors for reflux esophagitis in pediatric patients.: a systematic literature analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 51:733-40.